

젊은 나이에 산발성 파킨슨병이 생긴 한국인 환자의 Parkin 유전자 변이

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 영동세브란스병원 신경과

이기욱 류철형 이명식

Parkin Gene Mutation in Korean Patients with Young Age Onset Sporadic Parkinson's Disease

Kee Ook Lee, M.D., Chul Hyung Lyoo, M.D., Myung Sik Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Youngdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Abnormalities of the parkin gene is the most frequently found genetic abnormality in patients with sporadic young age onset of Parkinson's disease (PD). We investigated the frequency of abnormalities of the parkin gene in Korean patients with young age onset PD (YOPD).

Methods: This study included 18 patients (M:F=10:8) who developed PD before the age of 45. DNA was isolated from peripheral blood leukocytes. Exonal deletion and nucleotide sequence changes in the parkin gene was searched by quantitative PCR and sequencing of all coding regions.

Results: Only one patient had a heterozygous mutation at the nucleotide position 1473 in exon 12 (A1473C). The remaining 17 patients showed no mutations in the coding region of the parkin gene. In all 18 patients, we could not find any compound heterozygotic as well as homozygotic exonal deletion. The patient who had the heterozygotic point mutation in the parkin gene did not present any clinical features differentiating the patient from the others with YOPD. The frequency of parkin mutation in patients with YOPD in our series was 5.6 percent.

Conclusions: In Korean patients with YOPD, the frequency of parkin mutation seems to be lower than that of other ethnic groups. Further studies with a larger number of patients with YOPD are needed to support this suggestion.

J Korean Neurol Assoc 24(1):26-30, 2006

Key Words: Parkinson disease, Parkin protein, Mutation

서 론

가족 중에 파킨슨병 환자가 있는 사람이 파킨슨병에 걸릴 위험도는 가족 구성원 중 파킨슨병 환자가 없는 사람의 4-10 배에 달하기 때문에 파킨슨병 발병에 유전적인 요인이 관여한다는 주장이 있었다.¹⁻⁷ 1997년 Polymeropoulos 등⁸이 가족성

파킨슨병 환자에서 α -synuclein 유전자(PARK-1)에 이상이 있다고 보고하였다.⁸⁻¹² 병리학적으로도 α -synuclein은 루이 소체의 중요한 성분이기 때문에 α -synuclein 유전자(PARK 1) 이상이 파킨슨병의 발병에 중요한 역할을 하는 것이 의심되지만 지중해 연안과 이탈리아, 독일 일부 지역의 환자들을 제외하고는 가족성 파킨슨병에서 PARK 1 유전자 변이가 발견된 경우는 없었다.¹⁰⁻¹² 가족성 파킨슨병 환자를 대상으로 한 연구들에서 PARK 1 유전자 변이 이외에 ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1; PARK 5) 유전자와,¹³ DJ-1 (PARK 7) 유전자,¹⁴ PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1; PARK6) 유전자,¹⁵ leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2; PARK8) 유전자¹⁶의 변이가 발견되었다.

Received July 25, 2005 Accepted September 22, 2005

* Myung Sik Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Youngdong Severance Hospital
146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3322 Fax: +82-2-3462-5904
E-mail: mslee@yumc.yonsei.ac.kr

Kitada 등¹⁷은 일본인에서 청소년기에 발병하는 상염색체 열성 유년기 파킨슨병(autosomal recessive juvenile parkinsonism; ARJP)과 연관된 유전자를 발견하고 이를 parkin (PARK 2)으로 명명하였다. Parkin 유전자 이상은 일본인 ARJP 환자뿐만 아니라 다른 인종의 가족성 파킨슨병에서도 발견되어 유전성 파킨슨병을 일으키는 중요한 원인이라는 사실이 밝혀졌다.^{18,19} 또한 가족력이 없는 파킨슨병 환자에서도 parkin 유전자 이상이 발견되는 것으로 보아 parkin 유전자의 변이가 산발성 파킨슨병의 발생에도 관련되는 것으로 생각된다. 40세 이전에 발병한 일본인 산발성 파킨슨병 환자의 25%에서 parkin 유전자 이상이 발견되었는데, 다른 인종을 대상으로 한 parkin 유전자 이상 빈도 조사에서는 4-45%에서 parkin 유전자 이상이 보고되었다.¹⁹⁻²¹

한국의 경우 일본과 지리적, 유전적으로 가깝기 때문에 parkin 유전자 이상이 동반될 가능성이 타 인종에 비해서 높을 것으로 추정된다. 지금까지 한국인에서는 두 명의 ARJP 환자와 한 명의 무증상 보인자가 속한 한 가족과 산발성으로 추정되는 두 명의 환자에서 parkin 유전자의 네 번째 exon에서 결손이 발견되었다는 보고가 있었다.²²⁻²⁵ 이에 저자들은 젊은 나이에 발병한 한국인 파킨슨병 환자(young age onset Parkinson's disease; YOPD)를 대상으로 모든 exon의 동종 및 이종접합 결손(heterozygous deletion)과 유전자 염기 서열 이상을 조사하여 한국인에서 parkin 유전자 이상의 빈도를 알아보려고 하였다.

대상과 방법

1997년부터 1999년까지 영동세브란스병원 신경과를 방문한 파킨슨병 환자들 중에서 가족력이 없고 45세 이전에 발병한 YOPD 환자 18명을 대상으로 parkin 유전자검사를 하였다.

말초혈액 백혈구에서 DNA를 분리해 모든 exon을 polymerase chain reaction (PCR)으로 증폭하였다. 50 mM KCl, 10 mM Tris (PH 8.3), 1.5 mM MgCl₂, primer 5 pmol, 0.01% gelatin, 4×10 nmol dNTP, 0.25U AmpliTaq Gold DNA polymerase (PE Applied Biosystems)를 섞어 전체 혼합물의 부피 25 ul로 PCR 검사를 하였다. 각각의 PCR 생산물을 ethidium bromide로 염색된 2% agarose gels에서 전기영동하여 동종접합 exon 결손을 조사하였다. 이종접합 exon 결손을 조사하기 위해 β -actin 유전자를 기준으로 정량적 PCR 검사를 하였다.²⁶ PCR로 증폭된 12개의 exon을 BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit (PE Applied Biosystems)와 ABI Genetic Analyzer (PE Applied Biosystems)를 이용하여 염기

서열의 이상을 조사하였다.

결 과

대상 환자(남자 10명, 여자 8명)의 평균 연령은 52.2±6.4 (37-64)세였고, 평균 발병 연령은 40.0±4.1 (30-45)세였다. 첫 증상은 안정시 진전이 12명으로 가장 많았고, 나머지 여섯명은 서동이였다. 모두 한쪽 신체의 증상이 심해(오른쪽: 7명, 왼쪽: 11명) 좌우 비대칭을 보였다. 평균 레보도파 치료 기간은 9.3±3.1 (5-15)년이었고, 15명은 레보도파에 장기적으로 좋은 반응을 보였지만 나머지 3명은 충분하지 못한 반응을 보였다. 레보도파에 의해 유발된 이상운동(levodopa induced dyskinesia; LID)을 보인 경우는 11명이었는데, 평균 5.3±2.8 (1-9)년 치료 후에 발생하였다. 15명의 환자는 wearing off를 보였는데 레보도파 치료 후 평균 4.5±2.7 (1-9)년 후 나타났다.

유전자검사 결과 한 명에서만 parkin 유전자 이상이 발견되어 parkin 유전자 이상을 보일 확률은 5.6%였다. 그 환자(환자 5)는 12번째 exon의 1473번째 염기가 adenine에서 cytosine으로 치환된 대립유전자를 가지고 있었으나, 다른 대립유전자의 염기 서열은 알려진 정상 염기 서열과 같은 이종접합 돌연변이(heterozygous mutation)였다. 그는 44세에 오른손의 안정시 진전과 어둔함으로 발병해 레보도파 투여에 안정적 반응을 보였으나 투약 9년 후부터 LID를 보였다.

고 찰

1973년 Yamamura 등²⁷은 젊은 나이에 발병해 서서히 진행하고, 주간 변동(diurnal fluctuation)을 보이는 파킨슨 증상과 함께 하지 근긴장이상증, 심부건반사의 증가가 생기고 레보도파에 잘 반응하며 상염색체 열성으로 유전하는 ARJP를 보고하였다.^{20,28} ARJP 환자들에서 가장 흔한 유전적 이상은 parkin 유전자 변이인데, 최근에는 parkin 유전자 이상이 ARJP뿐만 아니라 산발성의 YOPD 환자에서도 발견되고 있다.

Parkin은 12개의 exon과 1395개 염기쌍을 가진 해독틀(open reading frame)로 구성된 커다란 유전자이다.¹⁷ Parkin 유전자의 산물인 parkin 단백질은 세포 내의 비정상적인 단백을 처리하는 ubiquitin proteasome pathway에 작용하는 ubiquitin protein ligase (E3)이다. Ubiquitin protein ligase (E3)의 기능이 저하되면 ubiquitin과 결합되어 proteasome pathway를 통해 처리되어야 할 변형된 단백질이 세포 내에 축적되어 세포 사멸을 일으키기 때문에 파킨슨병이 발생한다는 가설이 제기되었다.²⁹

Table 1. Clinical characteristics of 18 patients with young age onset Parkinson's disease

Patient number	Sex / age of onset (years)	Initial symptom	Disease duration (years)	Duration of levodopa treatment (years)	Long term responsiveness to levodopa
1	M/44	gait slowness	12	9	poor
2	M/41	Rt leg tremor	12	9	poor
3	F/38	Lt clumsiness	13	13	good
4	F/40	Rt hand tremor	7	6	good
5	M/44	Rt hand tremor	16	15	good
6	M/45	Rt hand tremor	19	9	good
7	F/41	Lt hand tremor	13	13	good
8	F/38	Lt arm bradykinesia	9	9	good
9	F/42	Lt hand tremor	9	7	good
10	F/42	Rt side tremor	11	8	good
11	M/37	Lt leg dragging	10	9	poor
12	M/45	Lt bradykinesia	12	12	good
13	M/41	Lt hand tremor	8	6	good
14	M/34	Rt hand tremor	29	13	good
15	F/35	Lt leg tremor	16	13	good
16	M/40	Lt hand tremor	10	6	good
17	M/30	Lt leg dragging	7	5	good
18	M/43	Lt leg tremor	6	5	good

M; male, F; female, Rt; right, Lt; left

Parkin 유전자 이상을 가진 환자의 임상 소견이 매우 다양하게 나타나는 것처럼 유전자 이상도 다양해서 단일 염기치환, exon 재배열, 유전자 결손, 중복 등이 생긴다.^{19,30-32} Parkin 유전자 이상을 보인 7명의 북미 백인 환자 중 5명이 단일이종접합(single heterozygous) 변이를 보였고 나머지 두 명은 복합이종접합(compound heterozygous) 변이를 보였다.³³ 유럽인에서는 단일이종접합 변이가 35%, 복합이종접합 변이가 37%, 동종접합 변이가 28%였다.¹⁹ Parkin 유전자 이상을 보인 10명의 독일인 환자 중에서 4명(40%)은 복합이종접합 변이를 가지고 있었고 나머지 6명(60%)은 단일이종접합 변이를 가지고 있었다.³⁴ 이러한 연구들은 parkin 유전자 이상은 동종접합 변이보다는 이종접합 변이를 보이는 경우가 많고, 이종접합 변이 중에서는 복합이종접합 변이와 단일이종접합 변이가 다양한 빈도로 나타날 수 있음을 보여준다.

다양한 인종의 파킨슨병 환자들을 대상으로 parkin 유전자 이상 빈도에 대한 연구가 이루어졌다. 45세 이전에 발병한 유럽인 ARJP 가족을 대상으로 한 연구에 따르면 전체 73가족(152명의 ARJP 환자와 53명의 발병하지 않은 가족 구성원)중 49%(36가족, 83명)에서 parkin 유전자 이상이 관찰되었다.¹⁹ 일본인을 대상으로 한 연구에서는 전체 184명의 산발성 파킨슨병 환자 중 2.2%에서 parkin 유전자 exon 결손이 발견되었지만, 40세 이전에 발병한 환자에서는 25%가 exon 결손을 가지고 있었다.²¹ 40세 이전에 발병한 북미 백인 산발성 파킨슨병 환자를 대상으로 한 연구에서는 17.9%가 parkin 유전자 이상을 가지고 있었

다.³³

45세 이전에 발병한 산발성의 유럽인 YOPD 환자 146명 중 15%가 parkin 유전자 이상을 가지고 있었고 20세 이전에 발병한 환자 중에서는 67%에서 parkin 유전자 이상이 관찰되었다. 20-24세에 발병한 경우 중 27%, 25-29세에 발병한 경우 중 24%, 30-34세에 발병한 경우 중 8%, 35-39세에 발병한 경우 중 6%, 40-45세에 발병한 경우 중 9%에서 parkin 유전자 이상이 관찰되어 산발성 파킨슨병 환자에서는 발병 연령이 낮을수록 parkin 유전자 이상의 빈도가 높았다.³⁵ 그러나, 50세 이전에 발병한 27명의 미국인 산발성 파킨슨병 환자를 대상으로 한 연구에서는 한 명에서만 parkin 유전자 이상이 발견되었고,²⁰ 또한 50세 이전에 발병한 111명의 독일인 산발성 파킨슨병 환자를 대상으로 한 연구에서도 9%에서 parkin 유전자 변이가 발견되어 인종 별로 parkin 유전자 이상 빈도에 차이가 있었다.³⁴

45세 이전에 발병된 한국인 YOPD 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 5.6%에서 parkin 유전자 이상이 발견되어 다른 인종보다 빈도가 낮았다. 그리고, 본 연구에서 유전자 이상이 발견된 한 환자는 44세에 발병했고, 40세 이전에 발병한 다섯 명의 환자에서는 parkin 유전자 이상이 발견되지 않아 다른 인종에서 조사된 빈도와는 많은 차이가 있었다.

본 연구에서 parkin 유전자 이상을 보인 경우는 단일이종접합 변이가 있는 1명뿐이었는데 이 유전자 이상이 실제로 발병과 관련이 있는지는 확실하지 않다. Parkin 유전자의 단일이종접합 변이도 파킨슨병의 발병과 관련있으며,^{36,37} 실험적으로도

Parkin 유전자 promoter 부위의 단일이종접합 변이가 유전자 전사(transcription)에 영향을 줄 수 있음이 보고되어³⁸ parkin 유전자의 단일이종접합 변이가 파킨슨병을 일으킬 수도 있음이 증명되었다. 현재까지의 연구에 따르면 변이가 있는 allele의 haploinsufficiency가 그 원인으로 지적되고 있지만, 아직 정확한 기전은 밝혀지지 않았다.^{37,38} 그러나, 본 연구에서는 exon 만을 검사했기 때문에 이 환자가 exon 이외 부위에 유전자 이상을 가지고 있을 가능성을 배제할 수는 없다. 본 연구의 대상 환자수가 적어 한국인 YOPD 환자에서 parkin 유전자 이상 빈도를 정확히 밝히는 데 무리가 있지만, 한국인의 경우 YOPD 환자에서 발견되는 exon 부위의 이상 빈도는 다른 인종에 비해 낮은 것으로 추정된다.

현재까지 발표된 parkin 유전자 이상에 대한 연구는 대부분 exon에만 국한되어 있고 광범위한 intron 부위의 이상은 아직도 연구되지 않아 실제 parkin 유전자 이상의 빈도는 알려진 것보다는 더 높을 것으로 생각된다. Parkin 유전자의 경우 exon 부위도 광범위한 뿐만 아니라 전체 유전자 이상의 유형을 검사하기 위해서는 매우 다양하고 복잡한 검사가 필요하기 때문에 모든 YOPD 환자에게 parkin에 대한 검사를 하기는 어렵다. 정확한 parkin 돌연변이 빈도를 알아내기 위해서는 exon과 intron을 모두 조사할 수 있는 간편한 유전자검사법이 개발되어 많은 한국인 YOPD 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다.

감사의 글

본 연구의 유전자 검사를 시행해 준 Juntendo University의 Y. Mizuno 교수께 감사의 말씀을 드립니다.

REFERENCES

1. Bonifati V, Fabrizio E, Vanacore N, De Mari M, Meco G. Familial Parkinson's disease: a clinical genetic analysis. *Can J Neurol Sci* 1995;22:272-279.
2. De Michele G, Filla A, Marconi R, Volpe G, D'Alessio A, Scala R, et al. A genetic study of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995;45:21-25.
3. Lazzarini AM, Myers RH, Zimmerman TR Jr, Mark MH, Golbe LI, Sage JI, et al. A clinical genetic study of Parkinson's disease: evidence for dominant transmission. *Neurology* 1994;44:499-506.
4. Marder K, Tang MX, Mejia H, Alfaro B, Cote L, Louis E, et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: a community-based study. *Neurology* 1996;47:155-160.
5. Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol* 1994;36:659-661.
6. Plante-Bordeneuve V, Taussig D, Thomas F, Ziegler M, Said G. A clinical and genetic study of familial cases of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1995;133:164-172.
7. De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Mov Disord* 1996;11:17-23.
8. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-2047.
9. Mezey E, Dehejia AM, Harta G, Tresser N, Suchy SF, Nussbaum RL, et al. Alpha synuclein is present in Lewy bodies in sporadic Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 1998;3:493-499.
10. Papapetropoulos S, Paschalis C, Arthanassiadou A, Papadimitriou A, Ellul J, Polymeropoulos MH, et al. Clinical phenotype in patients with alpha-synuclein Parkinson's disease living in Greece in comparison with patients with sporadic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:662-665.
11. Polymeropoulos MH. Autosomal dominant Parkinson's disease and alpha-synuclein. *Ann Neurol* 1998;44 Suppl 1:63-64.
12. Polymeropoulos MH. Genetics of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2000;920:28-32.
13. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998;395:451-452.
14. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003;299:256-259.
15. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004;304:1158-1160.
16. Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simon J, van der Brug M, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004;44:595-600.
17. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-608.
18. Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ, et al. Parkin disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain* 2003;126:1279-1292.
19. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1560-1567.
20. Chen R, Gosavi NS, Langston JW, Chan P. Parkin mutations are rare in patients with young-onset parkinsonism in a US population. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:309-312.
21. Ujike H, Yamamoto M, Kanzaki A, Okumura K, Takaki M, Kuroda S. Prevalence of homozygous deletions of the parkin gene in a cohort of patients with sporadic and familial Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:111-113.
22. Jeon BS, Kim JM, Lee DS, Hattori N, Mizuno Y. An apparently sporadic case with parkin gene mutation in a Korean woman. *Arch Neurol* 2001;58:988-989.
23. Kim JK, Kim JW, Hattori N. A case of early-onset parkinsonism with parkin gene mutation. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:S93.
24. Kim JS, Kim KS, Park SK, Lee KS. Loss of striatal dopamine

- transporter binding in patients and a family member with familial parkinsonism with parkin gene mutation. *J Korean Neurol Assoc* 2005;23:132-134.
25. Kim JS, Lee KS, Kim YI, Lee KH, Kim HT. Homozygous exon 4 deletion in parkin gene in a Korean family with autosomal recessive early onset parkinsonism. *Yonsei Med J* 2003;44:336-339.
 26. Kobayashi T, Matsumine H, Zhang J, Imamichi Y, Mizuno Y, Hattori N. Pseudo-autosomal dominant inheritance of PARK2: two families with parkin gene mutations. *J Neurol Sci* 2003;207:11-17.
 27. Yamamura Y, Sobue I, Ando K, Iida M, Yanagi T. Paralysis agitans of early onset with marked diurnal fluctuation of symptoms. *Neurology* 1973;23:239-244.
 28. Yamamura Y, Hattori N, Matsumine H, Kuzuhara S, Mizuno Y. Autosomal recessive early-onset parkinsonism with diurnal fluctuation: clinicopathologic characteristics and molecular genetic identification. *Brain Dev* 2000;22 Suppl 1:87-91.
 29. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 2000;25:302-305.
 30. Klein C, Pramstaller PP, Kis B, Page CC, Kann M, Leung J, et al. Parkin deletions in a family with adult-onset, tremor-dominant parkinsonism: expanding the phenotype. *Ann Neurol* 2000;48:65-71.
 31. Nichols WC, Pankratz N, Uniacke SK, Pauciulo MW, Halter C, Rudolph A, et al. Linkage stratification and mutation analysis at the Parkin locus identifies mutation positive Parkinson's disease families. *J Med Genet* 2002;39:489-492.
 32. West A, Periquet M, Lincoln S, Lucking CB, Nicholl D, Bonifati V, et al. Complex relationship between Parkin mutations and Parkinson disease. *Am J Med Genet* 2002;114:584-591.
 33. Poorkaj P, Nutt JG, James D, Gancher S, Bird TD, Steinbart E, et al. parkin mutation analysis in clinic patients with early-onset Parkinson's disease. *Am J Med Genet* 2004;129:44-50.
 34. Kann M, Jacobs H, Mohrmann K, Schumacher K, Hedrich K, Garrels J, et al. Role of parkin mutations in 111 community-based patients with early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2002;51:621-625.
 35. Periquet M, Latouche M, Lohmann E, Rawal N, De Michele G, Ricard S, et al. Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain* 2003;126:1271-1278.
 36. Hedrich K, Eskelson C, Wilmot B, Marder K, Harris J, Garrels J, et al. Distribution, type, and origin of Parkin mutations: review and case studies. *Mov Disord* 2004;19:1146-1157.
 37. Oliveira SA, Scott WK, Martin ER, Nance MA, Watts RL, Hubble JP, et al. Parkin mutations and susceptibility alleles in late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53:624-629.
 38. West AB, Maraganore D, Crook J, Lesnick T, Lockhart PJ, Wilkes KM, et al. Functional association of the parkin gene promoter with idiopathic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2002;11:2787-2792.